

⑤ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.: C 07 d, 27/56
C 07 d, 5/30

⑥ Deutsche Kl.: 12 p, 2
12 q, 24

⑩ ⑪ Offenlegungsschrift 2159 361

⑫ Aktenzeichen: P 21 59 361.3
⑬ Anmeldetag: 30. November 1971
⑭ Offenlegungstag: 14. Juni 1973

⑮ Ausstellungsriorität: —

⑯ Unionspriorität

⑰ Datum: —

⑱ Land: —

⑲ Aktenzeichen: —

⑳ Bezeichnung: Nitrofuranderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung
sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

㉑ Zusatz zu: —

㉒ Ausscheidung aus: —

㉓ Anmelder: Bayer AG, 5090 Leverkusen

㉔ Vertreter gem. § 16 PatG: —

㉕ Als Erfinder benannt: Scheer, Martin, Dr., 5600 Wuppertal;
Berendes, Otto, Dr., 4047 Dormagen

1961211

ORIGINAL INSPECTED

• 6.73 309 824/1118 26/90

FARBENFABRIKEN BAYER AG

2159361

LEVERKUSEN - Bayerwerk

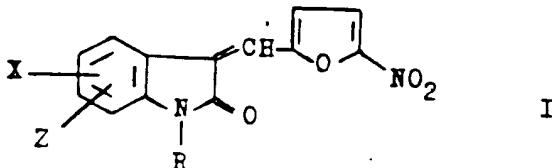
Patent-Abteilung S/As 29. Nov. 1971
Ib (Pha)

Nitrofuranderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Nitrofuranderivate, mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antimikrobielle Mittel und als Puttermittelzusatz.

Es ist bereits bekannt geworden, daß am Indolstickstoff unsubstituierte, sowie am Indolstickstoff acylierte 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidene)-oxindole eine bakterizide Wirkung haben (vgl. belgische Patentschrift 570 478).

Es wurde gefunden, daß die neuen Nitrofuranderivate der Formel (I)



in welcher

R für einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen - oder cycloaliphatischen Rest steht und

Le A 13 834

- 1 -

309824/1118

9

X für (1) die $\text{N} \begin{array}{c} \text{COR}^1 \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{COR}^2 \end{array}$ Gruppe steht, 2159361

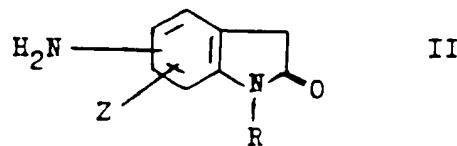
in welcher
 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind
und für Wasserstoff oder
einen gegebenenfalls substi-
tuierten aliphatischen-,
cycloaliphatischen-, aralipa-
tischen- oder aromatischen
Rest oder einen Alkoxyrest
stehen oder in welcher X für

(2) die $\text{N} \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{CO} \end{array} \text{Y}$ Gruppe steht,

in welcher
 Y für einen bifunktionellen, gegebenenfalls
substituierten aliphatischen- oder aro-
matischen Rest steht und
 Z für Wasserstoff, Alkyl oder Halogen steht,
starke antimikrobielle Eigenschaften, sowie Eigenschaften
besitzen, die ihre Verwendung als Futtermittelzusatz ermög-
lichen.

Weiterhin wurde gefunden, daß man Nitrofuranderivate der
Formel I erhält, wenn man

a) Amino-oxindole der Formel (II)



2159361

in welcher

R und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

oder deren Salze

(aa) mit einem Acylierungsmittel der Formel (III)



worin

R^3 für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen-, cycloaliphatischen-, araliphatischen- oder aromatischen Rest steht und

R^4 für Halogen, Cyano, die Azidogruppe, einen Alkoxyrest oder den R^3-CO-O -Rest steht, in welchem R^3 die oben angegebene Bedeutung hat, oder

(ab) mit einem Pyrokohlensäureester der Formel (IIIa)



in welcher

 R^5 für einen Alkylrest steht, oder

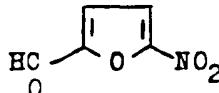
(ac) mit einem Acylierungsmittel der Formel (IV)



in welcher

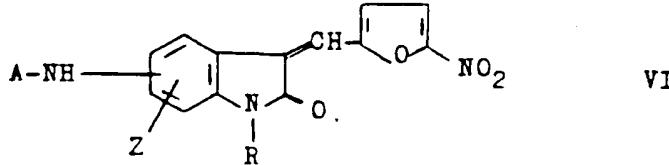
Y die oben angegebene Bedeutung hat und
 R^6, R^7 gleich oder verschieden sind und für
 Halogen, Hydroxyl oder einen Alkoxyrest
 stehen oder in welcher R^6 und R^7 gemeinsam
 ein Sauerstoffatom bedeuten,

acyliert und die erhaltenen Mono- oder Diacylverbindungen
 gegebenenfalls nach ihrer Isolierung mit 5-Nitrofurfural
 der Formel (V)



V

oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate
 kondensiert und im Falle des Monoacylderivats die erhaltene
 Verbindung der Formel (VI)



VI

in welcher

A für den R^3 -CO-Rest in dem R^3 die oben angegebene Bedeutung hat oder den R^6 -CO-Y-CO-Rest,
 indem R^6 und Y die oben angegebene Bedeutung haben, steht und

R und Z die oben angegebene Bedeutung haben

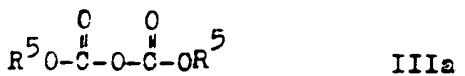
gegebenenfalls nach ihrer Isolierung mit Verbindungen der Formel (III)



in welcher

R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben

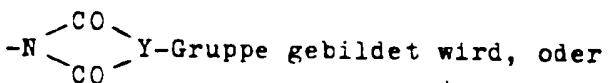
oder mit Verbindungen der Formel (IIIa)



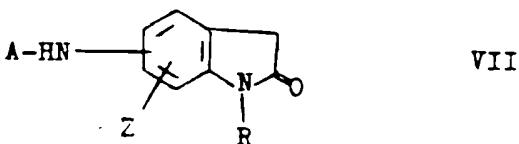
in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

acyliert oder wenn A für den $R^6-CO-Y-CO$ -Rest steht, ringschließend unter Abspaltung von R^6H acyliert, wobei mit dem Aminstickstoffatom die



b) Monoacylderivate der Formel (VII)



in welcher

R, Z und A die oben angegebene Bedeutung haben

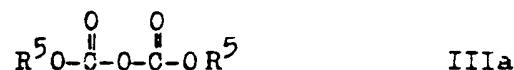
(ba) mit Verbindungen der Formel (III)



in welcher

R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, oder

mit (bb) Verbindungen der Formel (IIIa)



in welcher

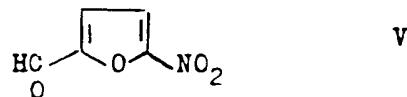
R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

acyliert oder

(bc) wenn A für den $R^6-CO-Y-CO$ -Rest steht, worin R^6 und Y die oben angegebene Bedeutung haben, ringschließend unter Abspaltung von R^6H acyliert, wobei mit dem Aminstickstoff-

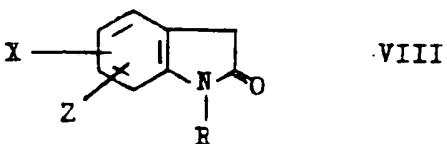
atom die $\begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \quad \text{Y} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CO} \end{array}$ -Gruppe gebildet wird

und die erhaltene Diacylverbindung gegebenenfalls nach ihrer Isolierung mit 5-Nitrofurfural der Formel (V)



oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate kondensiert, oder

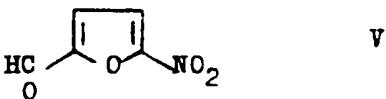
c) Diacylderivate der Formel (VIII)



in welcher

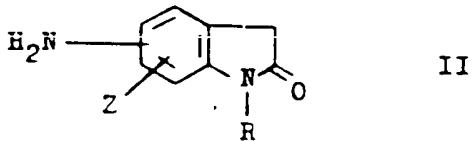
X, R und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

mit 5-Nitrofurfural der Formel (V)



oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate kondensiert, oder

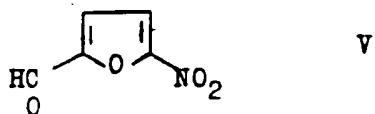
d) Amino-oxindole der Formel (II)



in welcher

R und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

oder deren Salze mit 5-Nitrofurfural der Formel (V)



oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate in stark saurer Lösung kondensiert und die erhaltene Verbindung, gegebenenfalls nach ihrer Isolierung,

(da) mit einem Acylierungsmittel der Formel (III)



in welcher

R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, oder

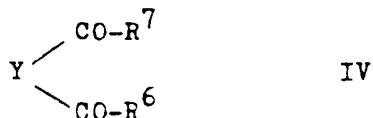
(db) mit Verbindungen der Formel (IIIa)



in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat, oder

(dc) mit einem Acylierungsmittel der Formel (IV)



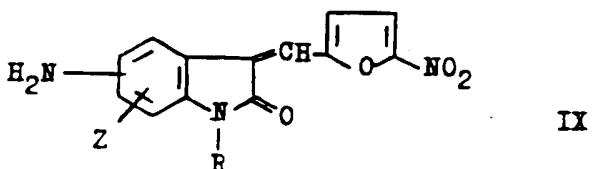
in welcher

R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben

2159361

acyliert, oder

e) Verbindungen der Formel (IX)



in welcher

R und Z die oben angegebene Bedeutung haben

oder deren Salze

(ea) mit einem Acylierungsmittel der Formel (III)



in welcher

R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

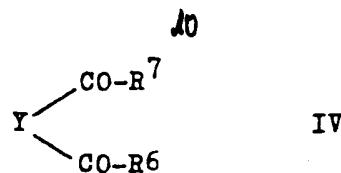
(eb) mit Verbindungen der Formel (IIIa)



in welcher

R⁵ die oben angegebene Bedeutung hat, oder

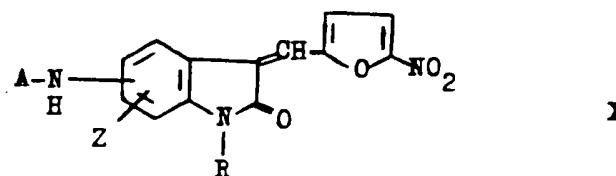
(ec) mit einem Acylierungsmittel der Formel (IV)



2159361

in welcher
 R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,
 acyliert oder

f) Verbindungen der Formel (X)



in welcher
 R , Z und A die oben angegebene Bedeutung haben,
 (fa) mit Verbindungen der Formel (III)



worin R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung
 haben, oder

(fb) mit Verbindungen der Formel (IIIa)



in welcher
 R^5 die oben angegebene Bedeutung hat

acyliert, oder

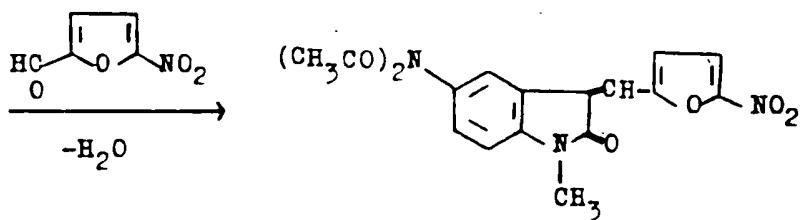
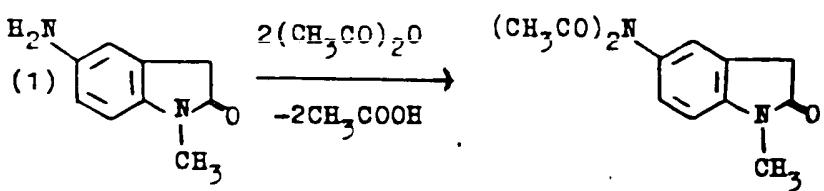
(fc) wenn A für den R^6 -CO-Y-CO-Rest steht, worin R^6 und Y die oben angegebene Bedeutung haben, ringschließend unter Abspaltung von R^6 acyliert, wobei mit dem Aminstickstoffatom

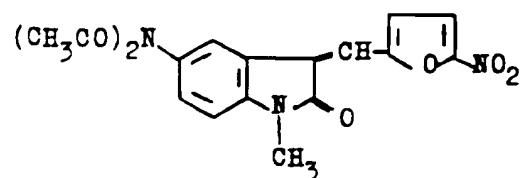
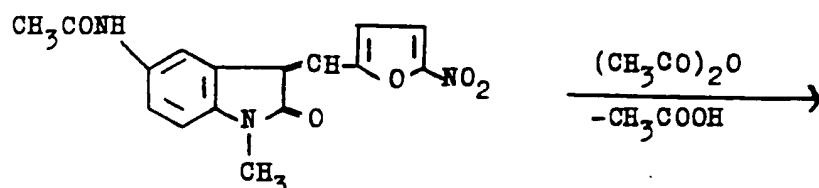
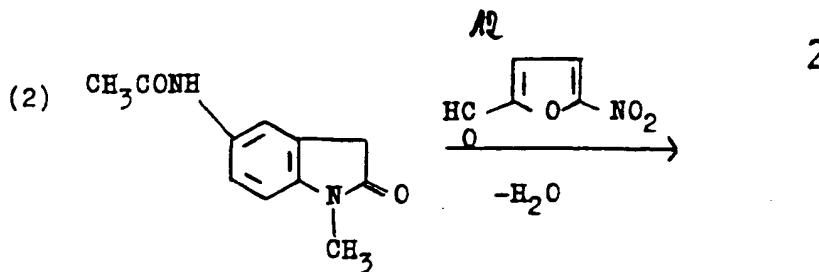
die $\text{N} \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{CO} \end{array} \text{Y}$ -Gruppe gebildet wird.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Nitrofuran-derivate eine erheblich höhere antimikrobielle, insbesondere antibakterielle Wirksamkeit als die aus dem Stand der Technik (z.B. belgische Patentschrift 570 478) bekannten Nitrofuran-derivate.

Verwendet man 5-Amino-1-N-methyl-oxindol, Acetanhydrid und 5-Nitrofurfural als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgende Formelschemata wiedergegeben werden:

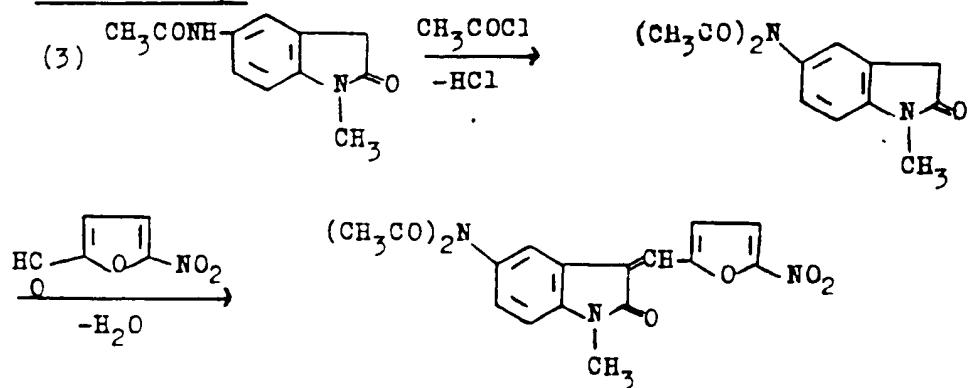
Verfahren a):





Verwendet man 5-Acetylarnino-1-N-methyl-oxindol, Acetylchlorid und 5-Nitrofurfural als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:

Verfahren b):



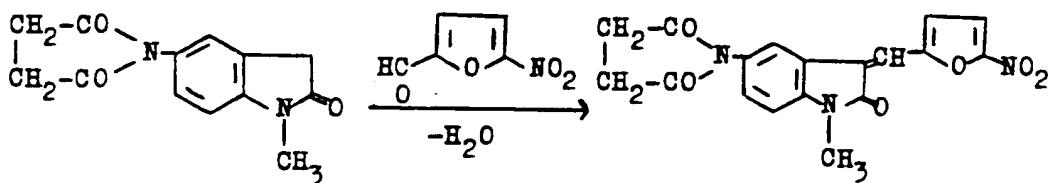
B

2159361

Verwendet man 5-Succinylamino-1-N-methyl-oxindol und 5-Nitrofurfural als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:

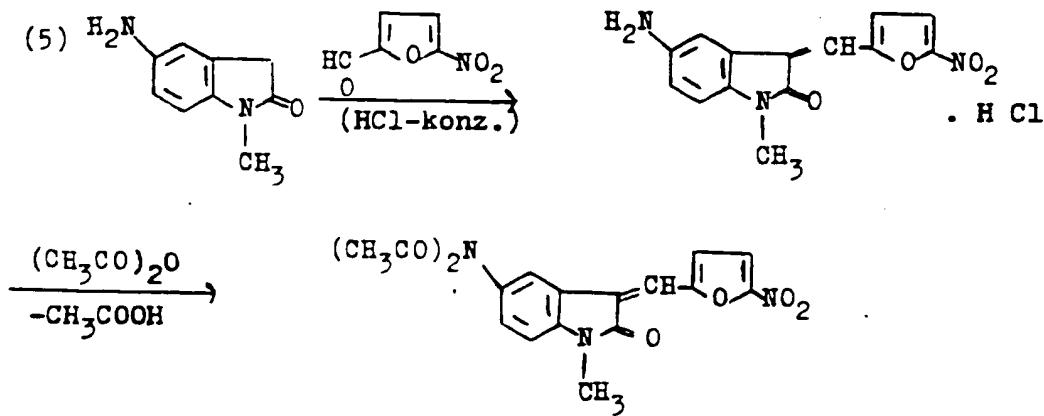
Verfahren c):

(4)

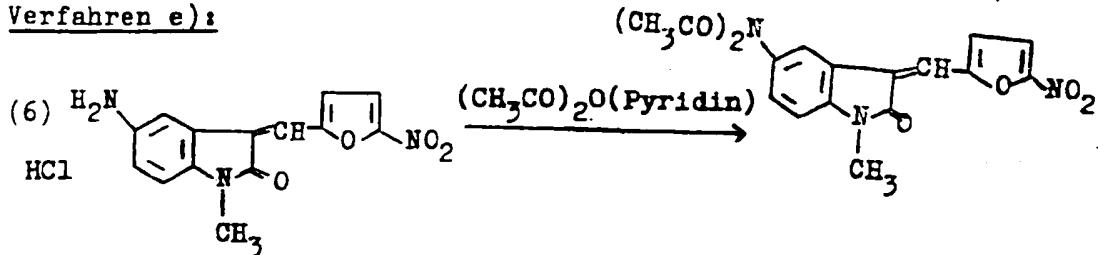


Verwendet man 5-Amino-1-N-methyl-oxindol, Acetanhydrid und 5-Nitrofurfural als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:

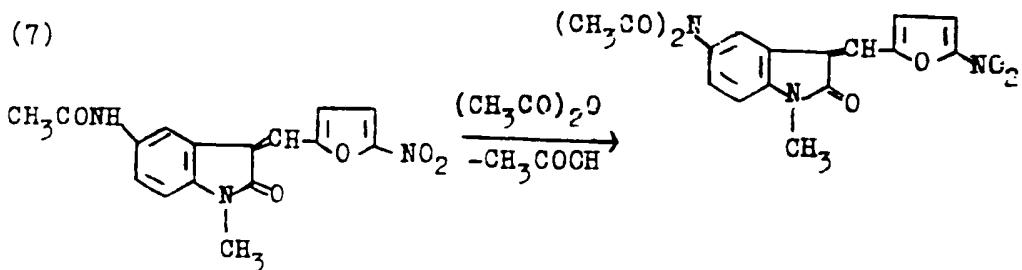
Verfahren d):



Verwendet man 5-Amino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol-hydrochlorid und Acetanhydrid als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:

Verfahren e):

Verwendet man 5-Acetylmino-3-(5'-nitro-2-furylidene)-1-methyl-oxindol und Acetonhydrid als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:

Verfahren f):

In den Formeln II, VI, VII, VIII, IX und X steht wie in Formel I als gegebenenfalls substituierter aliphatischer- oder cycloaliphatischer Rest R vorzugsweise ein Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest oder ein Cycloalkylrest. Der Alkylrest R enthält vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatome. Der Alkenyl- oder Alkinylrest R enthält vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatome. Der Cycloalkylrest R enthält vorzugsweise 3, 5, 6 oder 7, insbesondere 6 Ringglieder.

A

2159361

Als Alkylrest R seien beispielhaft der Methyl-, Äthyl-, n- und i-Propyl-, n-, i- und tert.-Butylrest aufgeführt. Als Alkenylrest R sei beispielhaft der Allylrest und als Alkinylrest R sei beispielhaft der Propinylrest genannt. Als Cycloalkylrest R seien der Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylrest genannt. Der aliphatische- oder cycloaliphatische Rest R kann einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene, vorzugsweise 1 oder 2 Substituenten tragen.

Als Substituenten seien beispielhaft die Halogene Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Chlor und Brom, Alkylrest mit 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2, Kohlenstoffatomen und Alkoxygruppen mit 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen genannt. Besonders bevorzugt steht als R der Methylrest.

Als gegebenenfalls substituierte aliphatische-, cycloaliphatische-, araliphatische- oder aromatische Reste R³ sowie R¹ und R² stehen vorzugsweise Alkyl- und Cycloalkylreste, sowie Phenylalkyl- und Phenylreste. Alkylreste R¹, R² und R³ enthalten vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Beispielsweise seien der Methyl-, Äthyl-, n- und i-Propyl-, n-, i- und tert.-Butylrest genannt. Cycloalkylreste enthalten vorzugsweise 3, 5, 6 oder 7, insbesondere 6, Ringglieder. Beispielsweise seien der Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und der Cycloheptylrest genannt. Die Phenylalkylreste enthalten vorzugsweise 1 bis 4 insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome im Alkylteil. Beispielsweise sei der Benzylrest aufgeführt. Die aliphatischen-, cycloaliphatischen-, araliphatischen- oder aromatischen Reste R¹, R² und R³ können einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene, vorzugsweise 1 oder 2 Substituenten enthalten. Als Substituenten können beispielsweise die Halogene Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Chlor und Brom, Alkyl- und Alkoxygruppen mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen

16

sowie Nitrogruppen stehen. Ganz besonders bevorzugt steht für R^3 der Methylrest.

2159361

Die Alkylreste R^1 und Z enthalten vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Als Alkylreste R^1 , Z seien beispielhaft der Methyl-, Athyl-, n- und i-Propyl- und der n-, i- und tert.-Butylrest genannt.

Halogen R^4 , R^6 und R^7 bedeutet vorzugsweise Chlor und Brom. Die Alkoxyreste R^1 , R^2 , R^4 , R^6 und R^7 enthalten vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Als Alkoxyreste R^1 , R^2 , R^4 , R^6 und R^7 seien beispielhaft der Methoxy-, Äthoxy-, n- und i-Propoxy- und der n-, i- und tert.-Butoxyrest genannt.

Halogen Z bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Chlor und Brom.

Als bifunktionelle, gegebenenfalls substituierte aliphatische- oder aromatische Reste Y stehen vorzugsweise geradkettige oder verzweigte Alkylenreste mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Alkenylen- und Alkinylenreste mit 2 bis 4, vorzugsweise 2 Kohlenstoffatomen, die einen anellierten gesättigten oder ungesättigten vorzugsweise 5 oder 6gliedrigen Ring tragen können. Beispieldhaft seien der Methylen-, Äthylen-, Propylen- und Butylenrest sowie der - und $-\text{CH}=\text{CH}$ Rest und der o-Phenylenrest aufgeführt. Der bifunktionelle aliphatische- oder aromatische Rest Y kann einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene, vorzugsweise 1 oder 2 Substituenten tragen. Als Substituenten können die Halogene Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Chlor und Brom, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Nitrogruppen stehen.

Besonders bevorzugt steht Y für die Äthylengruppe, sowie für die  und  Gruppen.

Die Gruppen X (in den Formeln I und VIII) NH₂- (in den Formeln II und IX) und die Gruppe NH-A (in den Formeln VI, VII und X) stehen vorzugsweise in 5-Stellung.

Als reaktionsfähiges funktionelles Derivat des 5-Nitrofurfural sei beispielhaft das 5-Nitrofurfuraldiacetat genannt.

Als Salze der Verbindungen der Formeln II und IX seien vorzugsweise Salze mit starken anorganischen und organischen Säuren genannt, wobei z.B. die Hydrohalogenide und Hydrobromide oder die Methansulfonate aufgeführt seien.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Acylierungsmittel sind bekannt. Als für das erfindungsgemäße Verfahren verwendbare Acylierungsmittel seien im einzelnen insbesondere Carbonsäurehalogenide z.B. Acetylchlorid und Propionylbromid, Carbonsäureanhydride, z.B. Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid, Phthalsäureanhydrid, Bernsteinäureanhydrid, Carbonsäureester, z.B. Ameisensäureäthylester und Essigsäuremethyl-ester, Pyrokohlensäureester, wie z.B. der Diäthylpyrokohlensäureester genannt. Bei den Acylierungsreaktionen können selbstverständlich auch alle übrigen bekannten Acylierungsmittel verwendet werden.

Die erfindungsgemäß verwendbaren substituierten Amino-oxindole werden nach bekannten Methoden, z.B. durch die Nitrierung von substituierten Oxindolen mit konzentrierter Salpetersäure (98 Gewichtsprozente) in konzentrierter Schwefelsäure bei etwa 20 bis etwa 50°C und anschließende katalytische Hydrierung (Katalysator z.B. Raney-Nickel) der Nitroverbindungen in Alkohol (z.B. Äthanol) erhalten und in üblicher Weise isoliert und gereinigt.

Die übrigen erfindungsgemäß verwendbaren Ausgangsstoffe sind ebenfalls nach bekannten Methoden erhältlich.

AR

Aus den Amino-oxindolen der Formel II können z.B. nach den hier beschriebenen Acylierungs- und Kondensierungsverfahren die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formeln VI, VII, VIII und IX hergestellt werden.

Als Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Amino-oxindole der Formel II seien genannt:

- 5-Amino-1-N-methyl-oxindol
- 5-Amino-1-N-äthyl-oxindol
- 5-Amino-1-N-methyl-7-chlor-oxindol
- 5-Amino-1-N-methyl-7-methyl-oxindol
- 5-Amino-1-N-äthyl-7-chlor-oxindol
- 5-Amino-1-N-i-propyl-oxindol

Als Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Nitrofurandervative der Formel VI seien genannt:

- 5-Acetylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol
- 5-Propionylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-äthyl-oxindol
- 5-Acetylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-7-chlor-oxindol
- 5-Formylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-7-methyl-oxindol
- 5-Acetylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-äthyl-7-methyl-oxindol

Als Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Acylaminoverbindungen der Formel VII seien genannt:

- 5-Acetylamino-1-N-methyl-oxindol
- 5-Propionylamino-1-N-äthyl-oxindol
- 5-t-Butylamino-1-N-methyl-7-chlor-oxindol
- 5-Acetylamino-1-N-methyl-7-methyl-oxindol
- 5-Acetylamino-1-N-äthyl-7-chlor-oxindol
- 5-Acetylamino-1-N-i-propyl-oxindol

2159361

19

Als Beispiele für erfindungsgemäss verwendbare Acylaminoverbindungen der Formel VIII seien genannt:

5-Phtalylamino-1-N-methyl-oxindol

5-Succinylamino-1-N-äthyl-oxindol

5-Hexahydrophthalylamino-1-N-i.-propyl-oxindol

Als Beispiele für erfindungsgemäss verwendbare Nitrofuran-derivate der Formel IX seien genannt:

5-Amino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol

5-Amino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-äthyl-oxindol

5-Amino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-7-chlor-oxindol

5-Amino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-7-methyl-oxindol

5-Amino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-äthyl-7-chlor-oxindol

5-Amino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-i.-propyl-oxindol

Alle Acylierungs- und Kondensationsreaktionen können nach den üblichen Methoden durchgeführt werden, wobei, wie bereits dargelegt, die Reihenfolge der Teilreaktionen beliebig variiert werden kann. Die jeweils erhaltenen Zwischenstufen können nach bekannten Methoden isoliert werden oder aber ohne Isolierung weiter umgesetzt werden.

Als Verdünnungsmittel wird bei allen Acylierungsreaktionen vorzugsweise ein Überschuss des eingesetzten Acylierungsmittels (z.B. Acetonhydrid, Acetylchlorid) eingesetzt. Gegebenenfalls können auch inerte organische Lösungsmittel, z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol oder aromatische Chlorkohlenwasserstoffe, wie Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, Äther wie z.B. Diäthyläther, Dioxan und Tetrahydrofuran verwendet werden. Bei der Acylierung mit festen Acylierungsmitteln kann die Reaktion gegebenenfalls auch in der Schmelze durchgeführt werden.

Als Verdünnungsmittel kommen bei den Kondensationsreaktionen der Oxindole mit dem 5-Nitrofurfural und seinen Derivaten alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören aromatische Kohlenwasserstoffe und aromatische Chlorkohlenwasserstoffe z.B. Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol und Dichlorbenzol, Äther, z.B. Dioxan und Tetrahydrofuran, niedere Dialkylformamide, z.B. Dimethylformamid oder niedere Dialkylsulfoxide, z.B. Dimethylsulfoxid. Gegebenenfalls kann auch ein Überschuss des eingesetzten Acylierungsmittels als Verdünnungsmittel bei den Kondensationsreaktionen verwendet werden. Gegebenenfalls können die Kondensationsreaktionen auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

Bei den Acylierungsreaktionen kann es gegebenenfalls zweckmäßig sein, säurebindende Mittel einzusetzen, die die bei den Acylierungsreaktionen gegebenenfalls entstehenden freien Säuren (z.B. Essigsäure, Halogenwasserstoffsäuren) binden und somit zu einem günstigeren Reaktionsablauf führen.

Als Säurebinder können alle üblichen Säurebindungsmittel verwendet werden. Hierzu gehören anorganische Basen, insbesondere die Hydroxide, Carbonate und Hydrogencarbonate von Alkali- und Erdalkalimetallen, z.B. NaOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 und NaHCO_3 sowie vorzugsweise tertiäre aliphatische Amine, insbesondere niedere Trialkylamine und heteroaromatische Amine. Beispielhaft seien Triäthylamin, Tri-n-propylamin und Pyridin genannt.

Bei den Acylierungsreaktionen, insbesondere bei den ringschließenden Acylierungen, können gegebenenfalls auch Salze organischer Carbonsäuren, insbesondere niederer Alkylcarbonsäuren (mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen) mit starken Basen, insbesondere mit Alkali- und Erdalkalihydroxiden wie z.B. mit NaOH , KOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$ zugegeben werden, wobei als Salz beispielhaft Natriumacetat genannt sei.

Gegebenenfalls können die Amine auch durch Carbonsäuren mit Hilfe anorganischer Säurechloride, wie Phosphortrichlorid oder Thionylchlorid in Gegenwart tertiärer Amine, wie z.B. Pyridin acyliert werden. Eine weitere Möglichkeit bildet die Umsetzung mit Keten.

Bei den Kondensationsreaktionen der Oxindole mit dem 5-Nitrofurfurane bzw. dessen reaktionsfähigen Derivaten kann es zweckmäßig sein, Kondensationsmittel zuzusetzen.

Als Kondensationsmittel können alle bei ähnlichen Reaktionen übliche Verbindungen verwendet werden. Hierzu gehören z.B. niedere Carbonsäuren (mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen) wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, niedere Carbonsäureanhydride, wie Essigsäureanhydrid und Propionsäureanhydrid.

Die Reaktionstemperaturen können bei den Acylierungsreaktionen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 0 bis etwa 200°C, vorzugsweise zwischen 50 und 150°C.

Die Reaktionstemperaturen können bei den Kondensationsreaktionen der Oxindole mit dem 5-Nitrofurfural, bzw. mit dessen reaktionsfähigen Derivaten in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 50 bis etwa 180°C, vorzugsweise zwischen 80 und 140°C.

Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck vorgenommen werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren werden bei den Diacylierungsreaktionen stöchiometrische vorzugsweise jedoch überschüssige Mengen Acylierungsmittel, d.h. etwa 2 bis etwa 30, vorzugsweise 5 bis 20 Mol Acylierungsmittel je Mol der zu acylierenden Verbindung eingesetzt. Ohne Nachteil kann jedoch auch ein beliebiger Ueberschuss Acylierungsmittel eingesetzt werden. Bei den Monocacylierungsreaktionen werden vorzugsweise stöchiometrische Mengen, gegebenenfalls auch ein Ueberschuss Acylierungsmittel verwendet. Zweckmässigerweise werden etwa 2 bis etwa 20 Mol Acylierungsmittel je Mol Amin eingesetzt.

Bei den Kondensationsreaktionen der Oxindole mit dem 5-Nitrofurfural, bzw. dessen reaktionsfähigen Derivaten werden vorzugsweise molare Mengen der Reaktionspartner eingesetzt. Die Reaktion wird durch den Überschuß eines Reaktionspartners nicht nachteilig beeinflußt.

Die verwendeten Kondensationsmittel und säurebindenden allgemeinen Mittel werden vorzugsweise in den stöchiometrisch erforderlichen Mengen eingesetzt. Gegebenenfalls kann es jedoch zweckmäßig sein auch einen Überschuß dieser Mittel zu verwenden.

Falls beim Verfahren d) die Kondensationsprodukte der Formeln (II) und (V) vor der Acylierung isoliert werden kommen für die Kondensationsreaktion alle inerten organischen vorzugsweise mit Wasser mischbaren Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise niedere aliphatische Alkohole mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie z.B. Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol, Glykole und Derivate, wie z.B. Methylglykol, Äthylglykol, Diäthylenglykolmonomethyläther und niedere aliphatische Carbonsäuren mit vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Eisessig.

Die Kondensationsreaktion der Verbindungen der Formel II und V wird beim Verfahren d) in Gegenwart von starken anorganischen oder organischen Säuren vorgenommen. Als erfindungsgemäss verwendbare starke Säuren seien beispielhaft aufgeführt:

Halogenwasserstoffsäuren, wie z. B. die Chlor-, Brom- und Jodwasserstoffsäure, aliphatische, aromatische und araliphatische Sulfonsäuren wie niedere Alkylsulfonsäuren mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Methansulfonsäure und Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäuren, z. B. Benzolsulfonsäure, Benzoldisulfonsäure, Naphthalinsulfonsäuren, wie z. B. Naphthalinsulfonsäure, 1,5-Naphthalin-disulfonsäure, Toluolsulfonsäuren, z. B. p-Toluolsulfonsäure.

Die Zahl der Äquivalente der Säure je Mol der eingesetzten Verbindungen der Formel II kann bei der Kondensationsreaktion in einem grösseren Bereich variiert werden. Im allgemeinen werden 1 bis 20, vorzugsweise 2 bis 10, insbesondere 1 bis 5 Äquivalente der Säure je Mol der eingesetzten Verbindungen der Formel II verwendet.

Bei der Durchführung der Kondensationsreaktion der Verbindungen II und V setzt man auf 1 Mol der Verbindungen der Formel II vorzugsweise etwa 1 Mol 5-Nitrofurfural oder eines seiner reaktionsfähigen Derivate ein.

Die Acylierung der bei der Kondensation der Verbindungen II und V anfallenden Verbindungen wird vorzugsweise nach ihrer Isolierung vorgenommen.

Falls die Zwischenprodukte isoliert und gegebenenfalls gereinigt werden, so geschieht dies nach den üblichen Methoden. Die Verbindungen der Formel I fallen im allgemeinen beim Abkühlen und/oder Einengen aus der Reaktionslösung kristallin aus und können nach üblichen Methoden gereinigt werden.

Als neue Wirkstoffe seien im einzelnen beispielhaft genannt:

- a) 5-Diacetylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol
- b) 5-Diacetylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-äthyl-oxindol
- c) 5-Dipropionylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol
- d) 5-Phthalylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol
- e) 5-Succinylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol
- f) 5-Hexahydrophthalylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol
- g) 5-Acetyl-formylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol
- h) 5-Acetyl-propionylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol
- i) 5-Acetyl-äthoxycarbonylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol

Die neuen Wirkstoffe weisen starke chemotherapeutische, insbesondere antibakterielle und antimykotische Wirkungen auf. Ihre Wirksamkeit erstreckt sich auf grampositive und gramnegative Bakterien, wobei beispielhaft folgende Bakterienfamilien, Bakteriengattungen und Bakterienarten genannt seien:

Enterobacteriaceae, z.B. *Escherichia*, insbesondere *Escherichia coli*, *Klebsiella*, insbesondere *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, insbesondere *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Proteus rettgeri* und *Salmonella*, insbesondere *Salmonella typhi murium*, *Salmonella enteritidis*; aus der Familie der Pseudomonadaceae, z.B. *Pseudomonas aeruginosa*;

aus der Familie der Micrococcaceae, z.B. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*;

aus der Familie der Streptococcaceae, z.B. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis* (*Enterococcus*);

aus der Familie der Mycoplasmataceae, z.B. *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma arthritidis*.

Als Pilze seien Hefen, Schimmelpilze, Dermatophyten und dimorphe Pilze genannt.

Beispielhaft seien aufgeführt:

Candida, z.B. *Candida albicans*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, z.B. *Aspergillus niger*, *Trichophyton*, z.B. *Trichophyton mentagrophytes*, *Penicillium comune*, *Microsporon*, z.B. *Microsporon felineum*. Weiterhin seien als Erreger beispielhaft noch *Saprolegnia parasitica* und *Aeromonas liquefaciens* aufgeführt.

Die ausgezeichnete und breite antibakterielle Wirksamkeit der neuen Nitrofuranderivate ermöglicht ihren Einsatz sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin, wobei sie

sowohl zur Prophylaxe zur Verhütung von bakteriellen Infektionen aber auch zur Behandlung bereits eingetretener bakterieller Infektionen verwendet werden können.

Als Indikationen für den humanmedizinischen Bereich seien beispielhaft Infektionen der Mundhöhle, Vagina, Pyodermien, Abszesse, Wundeiterungen und intestinale Infektionen genannt.

Für den veterinärmedizinischen Bereich stellen z.B. Pyodermien, Abszesse, Wundeiterungen, intestinale Infektionen, intrauterine Infektionen und die Mastitis des Rindes typische Indikationen dar.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden.

Sie können entweder als solche oder aber in Kombination mit inerten, nichttoxischen pharmazeutisch annehmbaren festen, halbfesten oder flüssigen Trägerstoffen zur Anwendung gelangen. Als Darreichungsform in Kombination mit verschiedenen inerten nichttoxischen Trägerstoffen kommen Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, wässrige Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, nicht wässrige Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, Sirupe, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder, Sprays und dergleichen in Betracht. Der Begriff "Trägerstoff" umfaßt feste, halbfeste und flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel.

Die therapeutisch wirksame Verbindung oder Verbindungen sollen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 90 Gewichtsprozent der Gesamtmischung vorhanden sein.

Als feste, halbfeste oder flüssige Trägerstoffe seien bei-

spielsweise aufgeführt:

Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-/Sesamöl), Alkohole, (z.B. Äthylalkohol, Glycerin) Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyäthylenglykol); natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Roh-, Milch- und Traubenzucker); Emulgiermittel, wie nichtionogene und anionische Emulgatoren (z.B. Polyoxyäthylenfettsäureester, Polyoxyäthylenfettalkoholäther, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfatablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Diese Stoffe können bei der Formulierung einzeln oder aber in Kombination verwendet werden.

Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulate, Lösungen und dergleichen selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat und Dicalciumphosphat, Süßstoffe, Farbstoffe und/oder geschmacksverbessernde Stoffe enthalten.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I) bestehen oder wenigstens eine der Verbindungen der Formel (I) enthalten, wobei der Wirkstoff in Form von Dosierungseinheiten vorliegt.

Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile vorliegt, von denen jeder eine Dosierungseinheit oder 2, 3 oder 4 Dosierungseinheiten oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer

Dosierungseinheit enthält. Falls es für die Applikation zweckmäßig sein sollte, können die Zubereitungen auch aus anderen Vielfachen oder Bruchteilen einer Dosierungseinheit bestehen oder andere Vielfache oder Bruchteile einer Dosierungseinheit enthalten.

Die neuen Formulierungen können in den Formulierungen auch in Mischung mit anderen bekannten Wirkstoffen vorliegen.

Die neuen Wirkstoffe können in üblicher Weise angewendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können lokal, oral und/oder parenteral appliziert werden. Sie können in geeigneter Zubereitung in Körperhöhlen eingebracht werden (z.B. intrauterin, intramammär).

Im allgemeinen hat sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Gabe Mengen von etwa 20 bis etwa 100, vorzugsweise 50 bis 75 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei intrauteriner Applikation werden vorzugsweise Mengen von etwa 500 bis etwa 1000 und bei intramammärer Applikation vorzugsweise Mengen von etwa 100 mg verwendet. Gegebenenfalls kann es jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Formulierung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß.

2159361

gg

Für die Applikation in der Human- und Veterinärmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen.

Lokal kann die Applikation in Form geeigneter Zubereitungen erfolgen, die z.B. 0,1 % Wirkstoff enthalten.

Die neuen Verbindungen der Formel I können auch als Futtermittelzusatz zur Förderung des Wachstums und zur Verbesserung der Futterauswertung in der Tierhaltung, insbesondere bei der Aufzucht von Jungvieh, wie z.B. Kälbern, Ferkeln, Küken und bei der Haltung von Mastvieh, wie z.B. Rindern, Schweinen usw. verwendet werden.

Die Applikation der Wirkstoffe erfolgt vorzugsweise über das Futter und/oder das Trinkwasser. Die Wirkstoffe können aber auch in Futterkonzentraten, sowie in Vitamin- und/oder Mineralsalze enthaltenden Zubereitungen verwendet werden.

Die neuen Verbindungen werden dem Futter in einer Konzentration von vorzugsweise etwa 1 bis etwa 10 ppm zugefügt.

Die Vermischung mit dem Futter oder den Futterkonzentraten und den übrigen Futterzubereitungen erfolgt nach den üblichen Methoden.

Die starke antimikrobielle Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ist aus den folgenden in vitro- und in vivo-Versuchen ersichtlich:

1. In vitro-Versuche (Tabellen 1 und 1a):

Die Prüfung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der grampositiven und gramnegativen Bakterien erfolgte im Klein-

2159361

30

Medium (Fleisch-Extrakt, Pepton, Dextrose, pH 7,1) bei einer Bebrütungstemperatur von 37°C und einer Bebrütungsdauer von 24 Stunden, wobei die Keimeinsaat 10^4 Keime je ml Nährmedium betrug.

Die MHK-Werte für Mykoplasmen wurden im PPLO-Medium (Beef heart for infusions 50 g, Peptone 10 g, NaCl 5 g und Dextrose und Pferdeserumzusatz) bei einer Bebrütungstemperatur von 37°C und einer Bebrütungsdauer von 48 bis 72 Stunden bestimmt, wobei die Keimeinsaat 10^7 Keime/ml betrug.

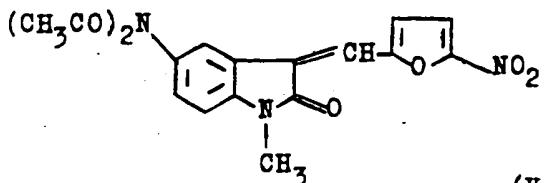
Bei Hefen und Pilzen wurden die MHK-Werte in 1 % Dextrose-Fleischwasser-Bouillon, bzw. in Sabourand-Bouillon (pH 6,5) bei einer Bebrütungstemperatur von 28°C und einer Bebrütungsdauer von 72 bis 96 Stunden bestimmt, wobei die Keimeinsaat 10^5 bzw. 10^3 Keime je ml betrug.

2159361

34

T a b e l l e 1

Minimale Hemmkonzentration (MHK) (in γ /ml Nährmedium)
 Testverbindung



(Verbindung aus Beispiel 1)

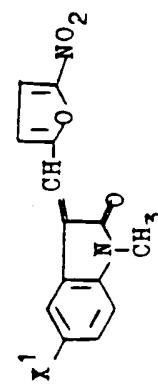
Keimart	Anzahl der Stämme	MHK
<i>Escherichia coli</i>	2	0,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	0,8 - 1,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0,1 - 12,5
<i>Salmonella</i> (verschiedene Spezies)	10	0,1 - 1,56
<i>Proteus vulgaris</i>	5	0,4 - 0,8
<i>Proteus mirabilis</i>	5	0,2 - 0,8
<i>Proteus morgani</i>	5	0,1 - 0,4
<i>Proteus rettgeri</i>	5	0,1 - 0,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	< 0,1
<i>Streptococcus</i> (verschiedene Spezies) (auch Enterococci)	2	< 0,1
<i>Mykoplasmen</i> (verschiedene Spezies)	3	< 0,1 - 0,8

Le A 13 834

- 30 -

309824/1118

Tabelle 1a
Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) (in g/ml Nährmedium)



Keimart	Anzahl der Stämme	X1		X1	
		(Beisp.4)	(Beisp.5)	(Beisp.4)	(Beisp.5)
Escherichia coli	2	100	50-100	3,12	12,5-25
Pseudomonas	2	25-100	25-100	6,25-25	12,5-100
Klebsiella	2	100	100	3,12-6,25	25-100
Staphylococcus aureus	2	1,56-50	3,12-6,25	0,8-1,56	6,25
Streptococcus faecalis	2	100	100	1,56	12,5
Streptococcus (verschiedene Species)	2	50-100	25	1,56-3,12	3,12-6,25
Mykoplasma	3	3,12-50	1,56-50	0,8-3,12	1,56-6,25
Aeromonas	1	100	100	1,56	6,25
Trichophyton	1	>100	>100	10,0	10,0
Candida	1	>100	>100	100	>100
Penicillium	1	>100	>100	100	100

2159361

39

Le A 13 834

- 31 -

309824/1118

2159361

33

2. In vivo-Versuche

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine außerordentlich geringe Toxizität, wie aus der Tabelle 2 ersichtlich ist:

Tabelle 2

Verbindung aus Beispiel	D _l ₅₀ mg/kg (orale Applikation an der weißen Maus)
1	> 2000

Beispiele für die gute antimikrobielle Wirksamkeit in vivo:

1. Mehrere Probanden erhielten 1 ml einer 1 %igen Lösung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Handflächen verrieben. Die Keimauszählung der normalen Hautflora vor und 10 Minuten nach der Präparateeinwirkung zeigte folgendes Ergebnis:

Verbindung aus Beispiel	vor	Ausgezählte Keime nach 10 Minuten
1	10 ⁷ /10 ⁸ /10 ⁷ /10 ⁷	10 ⁴ /10 ² /10 ⁴ /10 ⁴

2. In Ermangelung eines Enteritis-Infektionsmodells mußten ebenfalls Keimauszählungen an der normalen, physiologischen Darmflora vorgenommen werden.

Weiße CF₃-Mäuse erhielten 3 x am Tage in Abständen von 2,5 Stunden die Verbindung aus Beispiel 1 in einer Dosierung von 100 mg/kg oral appliziert.

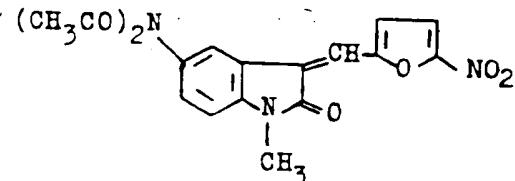
Vor Gabe der Präparate und 24 Stunden post applicationem wurden Keimzählungen aus dem Mäusekot durchgeführt.

Ergebnis: Es trat eine Keimreduzierung von 10⁶ bis 10⁹ Keimen/g Kot auf 10² bis 10⁴ Keimen/g Kot auf.

Die Verbindung aus Beispiel 1 kann als charakteristisch für die übrigen Verbindungen der Formel I angesehen werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sei anhand der folgenden Beispiele erläutert:

Beispiel 1

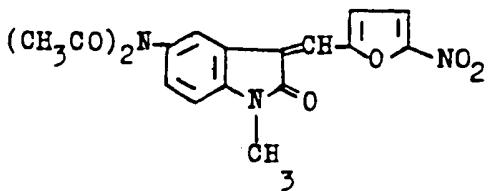


16,2 g (0,1 Mol) 5-Amino-1-N-methyloxindol (Fp. 122°C) werden in 60 ml Acetanhydrid 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Dann trägt man 14,1 g (0,1 Mol) 5-Nitrofurfural ein und kocht 2 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen werden die roten Kristalle abgesaugt. Das 5-Diacetylaminoo-3-(5'-nitro-2'-furylidene)-1-N-methyl-oxindol kann aus Acetanhydrid, Eisesig oder Methylglykol umkristallisiert werden.
Ausbeute: 20 g, Fp. 250 - 251°C (Z)

2159361

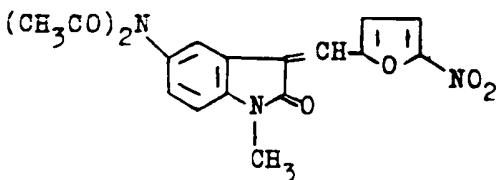
35

Beispiel 2

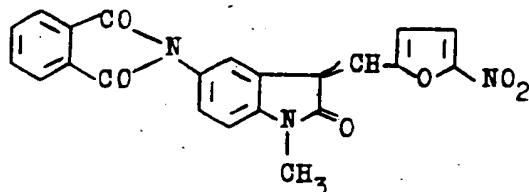


20,4 g (0,1 Mol) 5-Acetylaminooxindol (Fp. 244-246°C) und 14,1 g (0,1 Mol) 5-Nitrofurfural werden in 60 ml Acetanhydrid 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fallen rote Kristalle aus, die abgesaugt und mit Äther gewaschen werden. Nach dem Umkristallisieren aus Methylglykol erhält man 21 g 5-Diacetylaminooxindol-3-(5'-nitro-2'-furylidene)-1-N-methyl-oxindol vom Fp. 250°C (Z).

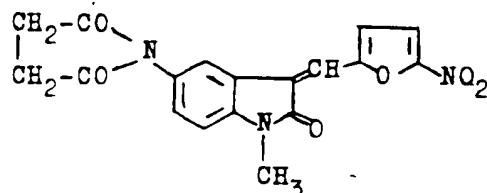
Beispiel 3



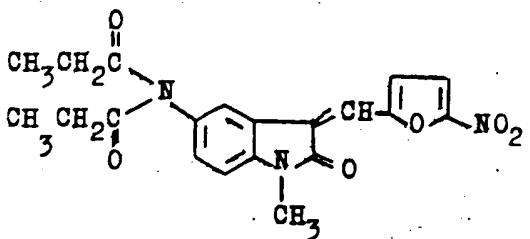
32,2 g (0,1 Mol) 5-Amino-(5'-nitro-2'-furylidene)-1-N-methyl-3-oxindol-hydrochlorid (Fp. >300°C) werden in 150 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 10 ml Pyridin 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die roten Kristalle gesammelt und mit Äther gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Acetanhydrid erhält man 30 g 5-Acetylaminooxindol-3-(5'-nitrofurylidene)-1-N-methyl-oxindol vom Fp. 250°C (Z).

Beispiel 4

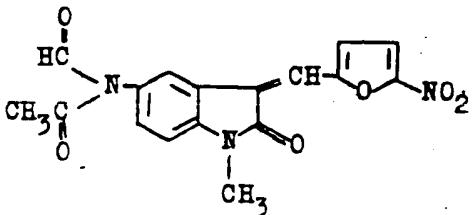
29,2 g (0,1 Mol) 1-N-Methyl-5-phthalylamino-oxindol (Fp. 275-276°C) werden in 100 ml Acetanhydrid mit 14,1 g (0,1 Mol) 5-Nitrofurfural 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fallen rote Kristalle aus, die abgesaugt und aus Dimethylsulfoxid umkristallisiert werden. Man erhält 30 g (72 % der Theorie) 5-Phthalylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol vom Fp. 300°C (Z).

Beispiel 5

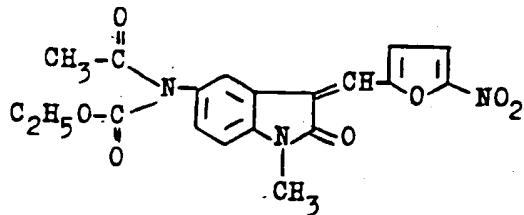
24,4 g (0,1 Mol) 1-N-Methyl-5-succinylamino-oxindol (Fp. 224-226°C) werden in 100 ml Eisessig mit 14,1 g 5-Nitrofurfural 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zunächst entsteht eine klare tiefrote Lösung, aus der allmählich rote Kristalle ausfallen. Man kühlt ab und isoliert die Kristalle. Mit Alkohol wird gewaschen und getrocknet. Man erhält 26 g (69 % der Theorie) 5-Succinylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol in chromatographisch einheitlicher Form mit einem Fp. von 294°C (Z).

Beispiel 6

Analog wie aus 5-Amino-3-(5'-nitrofurylidene)-1-N-methyl-oxindol-hydrochlorid und Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin (Beispiel 3) das 5-Diacetylamino-(5'-nitro-2'-furylidene)-1-N-methyl-3-oxindol entsteht, gewinnt man bei Verwendung von Propionsäureanhydrid das 5-Dipropionylamino-(5'-nitro-2'-furylidene)-1-N-methyl-oxindol. Fp. 215°C (Z).

Beispiel 7

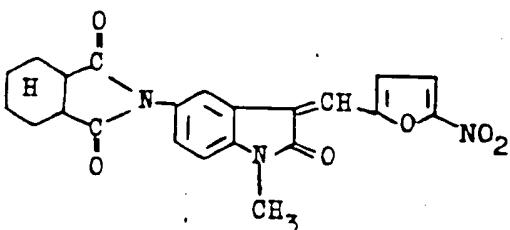
19 g (0,1 Mol) 5-Formylamino-1-N-methyloxindol (Fp. 238-240°C) werden 3 Stunden in 100 ml Acetanhydrid gekocht. Danach werden 14,1 g (0,1 Mol) 5-Nitrofurfural zugesetzt. Die Mischung wird weitere 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und isoliert das ausgefallene 5-Formyl-acetyl-amino-3-(5'-nitro-2'-furylidene)-1-N-methyl-oxindol, das mit Alkohol gewaschen wird.
Ausbeute: 28 g (78 % der Theorie) Fp. 228°C (Z)

Beispiel 8

8 g (0,0245 Mol) 5-Acetylamino-(5'-nitro-2'-furylidene)-1-N-methyl-oxindol (Fp. 278°C (Z)) werden in 50 ml Pyrokohlen-säurediäthylester unter Rückfluß gekocht, bis die Kohlendioxidentwicklung aufhört. Dann setzt man weitere 20 ml Pyrokohlen-säurediäthylester zu und kocht wieder, bis die Gasung aufgehört hat. Nachdem man dieses Vorgehen noch zweimal wiederholt hat, filtriert man vom ungelösten Ausgangsmaterial ab und engt das Filtrat ein. Der aus 5-Acetyl-äthoxy-carbonylamino-3-(5'-nitro-2'-furylidene)-1-N-methyl-oxindol bestehende Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,1 g (ca. 11 % der Theorie)

Fp. 180 - 182°C.

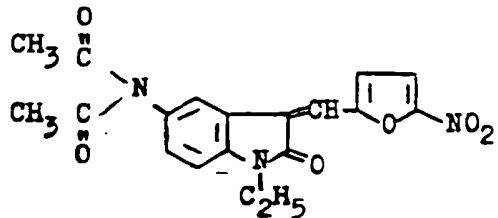
Beispiel 9

16,2 g (0,1 Mol) 5-Amino-1-N-methyl-oxindol (Fp. 122°C) werden in 150 ml Dioxan mit 15,4 g (0,1 Mol) Hexahydrophthal-säureanhydrid 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen isoliert man 29 g (0,09 Mol) Halbamid vom Fp. 214°C (Z). Diese 29 g werden in 60 ml Acetanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend 12,7 g 5-Nitrofurfural

34

(0,09 Mol) zugesetzt. Dann wird weitere 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fällt das 5-Hexahydrophthalyl-amino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidien)-1-N-methyl-oxindol in Form leuchtend roter Kristalle aus, die abgesaugt und aus Methylglykol umgelöst werden. Gesamtausbeute: 15,6 g (37 % der Theorie) Fp. 240°C (Z).

Beispiel 10:



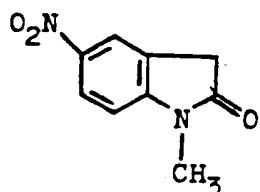
21,8 g (0,1 Mol) 5-Acetylamino-1-N-Äthyl-oxindol (Fp. 208 - 210°C, aus Methylglykol) und 14,1 g (0,1 Mol) 5-Nitrofurfural werden in 70 ml Acetanhydrid 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Beim Abkühlen fallen hellrote Kristalle aus, die abgesaugt und aus Acetanhydrid umkristallisiert werden.

Ausbeute: 16 g (42% der Theorie) 5-Diacetylamino 3-(5'-nitro-2'-furfurylidien)-1-N-Äthyl-oxindol von Fp. 222°C (Z)

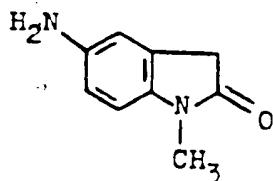
Beispiel 11:

a)



147 g (1 Mol) 1-N-Methyloxindol werden bei 20 - 25°C in 500 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Schon während des Lösevorganges tropft man innerhalb von 90 Minuten 211 g eines Gemisches aus 33 % Salpetersäure und 67 % Schwefelsäure (entspricht 69,5 g HNO₃) zu. Anschließend steigert man langsam die Temperatur und röhrt 2 Stunden bei 50°C. Danach wird das Reaktionsgemisch vorsichtig in 5 Liter Eiswasser gegossen. Das ausgefallene 5-Nitro-1-N-methyl-oxindol wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methylglycol umkristallisiert. Es fällt in 75 % Ausbeute der Theorie an (144 g) und schmilzt bei 198 - 200°C.

b)



288 g (1,5 Mol) 5-Nitro-1-N-methyl-oxindol werden in einem 1,3 Liter fassenden Autoklaven mit 500 ml Athanol und 15 g

2159361

44

Raney-Nickel versetzt. Bei 60°C und 40 atü wird hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Das Reaktionsgemisch wird zum Sieden erhitzt und der Katalysator abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisiert das rohe 5-Amino-1-N-methyl-oxindol aus, das aus Wasser umkristallisiert bei 122 - 124°C schmilzt. Ausbeute 82 % der Theorie.

Die übrigen 1-N-substituierten Amino-oxindole sind in analoger Weise erhältlich.

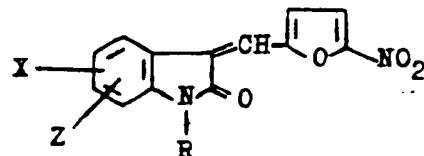
Le A 13 834

- 40 -

309824/1118

Patentansprüche

G. Nitrofuranderivate der Formel



in welcher

R für einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen- oder cycloaliphatischen Rest steht und

X für die $\begin{array}{c} \text{COR}^1 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{COR}^2 \end{array}$ Gruppe steht,

in welcher

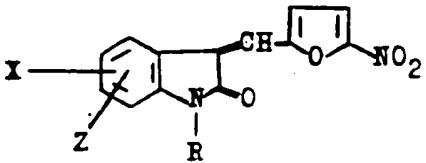
R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen-, cycloaliphatischen-, araliphatischen- oder aromatischen Rest oder einen Alkoxyrest stehen oder in welcher X für die

$\begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{CO} \end{array}$ Y Gruppe steht,

in welcher

Y für einen bifunktionellen, gegebenenfalls substituierten aliphatischen- oder aromatischen Rest steht und Z für Wasserstoff, Alkyl oder Halogen steht.

2. Verfahren zur Herstellung von Nitrofuranderivaten der Formel



in welcher

R für einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen- oder cycloaliphatischen Rest steht und

X für die $\begin{array}{c} \text{COR}^1 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{COR}^2 \end{array}$ Gruppe steht,

in welcher

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen-, cycloaliphatischen-, araliphatischen- oder aromatischen Rest oder einen Alkoxyrest stehen oder in welcher X für die

$\begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{CO} \end{array}$ Y Gruppe steht,

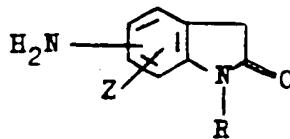
in welcher

Y für einen bifunktionellen, gegebenenfalls substituierten aliphatischen- oder aromatischen Rest steht und Z für Wasserstoff, Alkyl oder Halogen steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Amino-oxindole der Formel

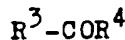
44



in welcher
R und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

oder deren Salze

(aa) mit einem Acylierungsmittel der Formel

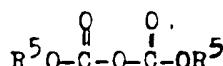


worin

R^3 für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen-, cycloaliphatischen-, araliphatischen- oder aromatischen Rest steht

R^4 für Halogen, Cyano, die Azidogruppe, einen Alkoxyrest oder den R^3-CO-O -Rest, in welchem R^3 die oben angegebene Bedeutung hat, oder

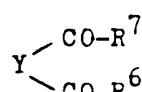
(ab) mit einem Pyrokohlensäureester der Formel



in welcher

R^5 für einen Alkylrest steht, oder

(ac) mit einem Acylierungsmittel der Formel



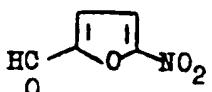
45

in welcher

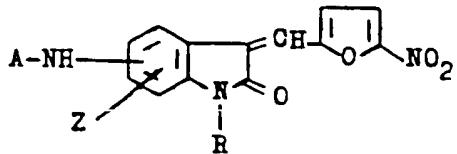
Y die oben angegebene Bedeutung hat, und

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und für Halogen, OH,
oder einen Alkoxyrest stehen oder in welcher
 R^6 und R^7 gemeinsam ein Sauerstoffatom bedeu-
ten,

acyliert und die erhaltenen Mono- oder Diacylverbindungen
gegebenenfalls nach ihrer Isolierung mit 5-Nitrofurfural
der Formel



oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate
kondensiert und im Falle des Monoacylderivats die erhaltene
Verbindung der Formel



in welcher

A für den R^3 -CO-Rest in dem R^3 die oben angegebene
Bedeutung hat oder den R^6 -CO-Y-CO-Rest, indem
 R^6 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,
steht und

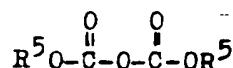
R und Z die oben angegebene Bedeutung haben

gegebenenfalls nach ihrer Isolierung mit Verbindungen der
Formel

R^3-COR^4

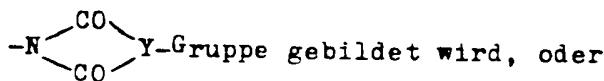
in welcher
 R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, oder

mit Verbindungen der Formel

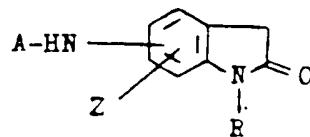


in welcher
 R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

acyliert oder wenn A für den $R^6-CO-Y-CO$ -Rest steht,
 ringschließend unter Abspaltung von R^6H acyliert, wobei
 mit dem Aminstickstoff die



b) Monoacylderivate der Formel



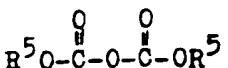
in welcher
 R , Z und A die oben angegebene Bedeutung haben

(ba) mit Verbindungen der Formel

R^3-COR^4

in welcher
 R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, oder
 mit

(bb) Verbindungen der Formel



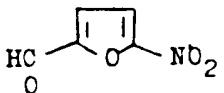
in welcher
 R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

acyliert, oder

(bc) wenn A für den $R^6-CO-Y-CO$ -Rest steht, worin R^6 und Y die oben angegebene Bedeutung haben, ringschließend unter Abspaltung von R^6H acyliert, wobei mit dem Aminstickstoffatom

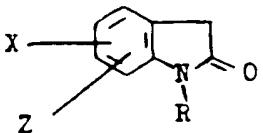
die $-N-CO-CO-Y$ -Gruppe gebildet wird

und die erhaltene Diacylverbindung gegebenenfalls nach ihrer Isolierung mit 5-Nitrofurfural der Formel



oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate kondensiert, oder

c) Diacylderivate der Formel

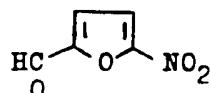


48

in welcher

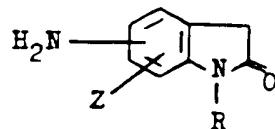
X, R und Z die oben angegebene Bedeutung haben

mit 5-Nitrofurfural der Formel



oder mit einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate kondensiert, oder

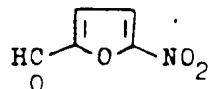
d) Amino-oxindole der Formel



in welcher

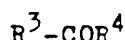
R und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

oder deren Salze mit 5-Nitrofurfural der Formel



oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate in stark saurer Lösung kondensiert und die erhaltene Verbindung, gegebenenfalls nach ihrer Isolierung,

(da) mit einem Acylierungsmittel der Formel

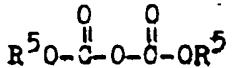


2159361

49

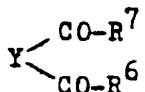
in welcher
 R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, oder

(db) mit Verbindungen der Formel



in welcher
 R^5 die oben angegebene Bedeutung hat, oder

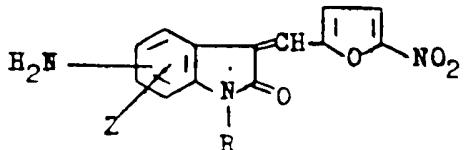
(dc) mit einem Acylierungsmittel der Formel



in welcher
 R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

acyliert, oder

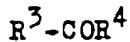
e) Verbindungen der Formel



in welcher
 R und Z die oben angegebene Bedeutung haben

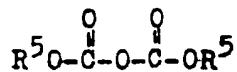
oder deren Salze

(ea) mit einem Acylierungsmittel der Formel



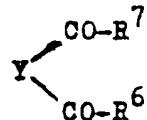
in welcher
 R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, oder

(eb) mit Verbindungen der Formel



in welcher
 R^5 die oben angegebene Bedeutung hat, oder

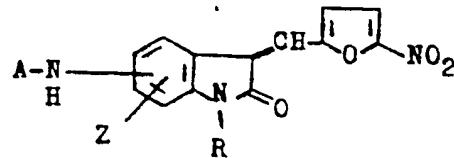
(ec) mit einem Acylierungsmittel der Formel



in welcher
 R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

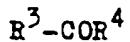
acyliert, oder

f) Verbindungen der Formel



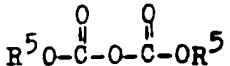
in welcher
 R , Z und A die oben angegebene Bedeutung haben,

(fa) mit Verbindungen der Formel



in welcher
 R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, oder

(fb) mit Verbindungen der Formel



in welcher
 R^5 die oben angegebene Bedeutung hat acyliert, oder

(fc) wenn A für den $R^6-CO-Y-CO$ -Rest steht, worin R^6 und Y die oben angegebene Bedeutung haben, ringschließend unter Abspaltung von R^6H acyliert, wobei mit dem Aminstickstoffatom die $\begin{array}{c} CO \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ CO \end{array} \begin{array}{c} CO \\ \diagup \\ Y \\ \diagdown \\ CO \end{array}$ Y-Gruppe gebildet wird.

3. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Nitrofuranderivat gemäß Anspruch 1.

4. Verfahren zur Herstellung von chemotherapeutischen Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Nitrofuranderivate gemäß Anspruch 1 mit inerten nicht-toxischen pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen vermischt.

5. Verwendung von Nitrofuranderivaten gemäß Anspruch 1 als Mittel zur Förderung des Wachstums und zur Verbesserung der Futterverwertung.

6. Tierfutter, Tierfutterkonzentrate und Vitamine und/oder Mineralsalze enthaltende Futterzubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Nitrofuranderivat gemäß Anspruch 1.

3/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

000960387

WPI Acc No: 1973-37635U/197327

Diacylamino-3-(5-nitro-2-furfurylidene) oxindoles -- with antibacterial
and antimycotic activity

Patent Assignee: BAYER AG (FARB)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 2159361	A					197327 B

Priority Applications (No Type Date): DE 2159361 A 19711130

Abstract (Basic): DE 2159361 A

Cpds. of formula (I): (where R is an opt. subst. aliphatic or cycloaliphatic gp.; X is R1 and Ri are H, alkoxy or opt. subst. aliphatic, cycloaliphatic, araliphatic or aromatic gps.; Y is a bifunctional, opt. subst. aliphatic or aromatic gp.; Z is H, alkyl or halogen) have antibacterial and antimycotic activity and can be used in human and veterinary medicine and as animal growth promoters. They are pref. prep'd. by (a) acylating the corresp. aminooxindole or monoacylaminoxindole and condensing with 5-nitrofurfural or its reactive deriv.; (b) condensing the corresp. aminooxindole with 5-nitrofurfural in strongly acid soln. and acylating the product; or (c) acylating (I; X = NH₂ or monoacylamino).

Title Terms: NITRO; FURFURLIDENE; ANTIBACTERIAL; ANTIMYCOTIC; ACTIVE

Derwent Class: B02; C02

International Patent Class (Additional): C07D-005/30; C07D-027/56

File Segment: CPI

